



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 228 746 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
07.08.2002 Bulletin 2002/32

(51) Int Cl.7: **A61K 7/00, B01J 13/00**

(21) Numéro de dépôt: **02290213.4**

(22) Date de dépôt: **30.01.2002**

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(72) Inventeur: **Simmonnet, Jean-Thierry
75011 Paris (FR)**

(74) Mandataire: **Casalonga, Axel
BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE
Paul-Heyse-Strasse 33
80336 München (DE)**

(30) Priorité: **02.02.2001 FR 0101438**

(71) Demandeur: **L'OREAL
75008 Paris (FR)**

(54) **Suspension de nanosphères de principe actif lipophile stabilisée des polymères hydrodispersibles**

(57) La présente invention concerne une suspension colloïdale stable constituée essentiellement :

- d'une phase aqueuse continue,
- de nanosphères de principe actif lipophile ayant une taille moyenne de particules allant de 0,01 à 1 µm,
- d'au moins un agent tensioactif, et
- de particules colloïdales ayant une taille moyenne allant de 10 à 500 nm, d'au moins un polymère hydrodispersible,

ainsi que des compositions à application topique conte-

nant une telle suspension colloïdale.

L'invention concerne également l'utilisation de polymères hydrodispersibles sous forme de particules colloïdales ayant une taille moyenne allant de 10 à 500 nm pour stabiliser des suspensions aqueuses de nanosphères de principe actif lipophile, ayant une taille moyenne de particules allant de 0,01 nm à 1 µm, contre la recristallisation du principe actif.

EP 1 228 746 A1

Description

[0001] La présente invention concerne des suspensions aqueuses de nanosphères de principes actifs lipophiles, stabilisées par des particules de polymères hydrodispersibles, ainsi que des compositions à application topique les contenant.

[0002] Il existe de nombreux principes actifs cosmétiques qui, du fait de leur caractère fortement lipophile, sont insolubles dans la plupart des solvants cosmétiquement acceptables et sont par conséquent difficiles à incorporer dans des compositions cosmétiques.

[0003] Une approche intéressante pour résoudre ce problème d'insolubilité consiste à former avec ces molécules lipophiles des particules solides de très petite taille (inférieure au micron), appelées nanoparticules, que l'on peut ensuite utiliser sous forme de suspensions aqueuses colloïdales.

[0004] Parmi les nanoparticules, on distingue les nanocapsules et les nanosphères.

Les nanocapsules sont des particules présentant une structure coeur-enveloppe. La phase interne contenant le principe actif sous forme solubilisée, dispersée ou pure, est encapsulée dans une enveloppe continue, solide, insoluble dans le milieu, et qui est généralement de nature polymérique ou cireuse.

Les nanosphères sont des sphères pleines constituées du principe actif solide pur ou du principe actif incorporé dans une matrice cireuse ou polymérique.

[0005] Les nanosphères considérées dans la présente invention sont celles constituées du principe actif solide pur. Le principe actif y est sous forme amorphe. Néanmoins, au-delà d'une certaine concentration critique en principe actif, cette forme amorphe peut évoluer par recristallisation de l'actif en question.

[0006] D'une façon générale, l'instabilité des suspensions aqueuses de nanosphères de principe actif lipophile se traduit par l'agrégation des particules entre elles et/ou la recristallisation non contrôlée du principe actif, notamment sous l'effet de ce que l'on appelle "le murissement d'Ostwald" comme décrit par exemple dans l'article de KABALNOF *et al. J. Colloid and Interface Sci.*, 118 (1987), pages 590 à 597. Cette évolution se traduit à terme par une sédimentation des particules voire une prise en masse de celles-ci conduisant naturellement à une moindre biodisponibilité du principe actif si celui-ci est dispersé dans un support cosmétique ou dermatologique.

[0007] Or, l'impossibilité de préparer des suspensions aqueuses stables avec des teneurs importantes en principe actif représente un inconvénient considérable pour le formateur en cosmétique. En effet, l'addition du principe actif sous forme de suspensions diluées implique l'introduction indésirable d'une fraction importante de phase aqueuse susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques de la composition cosmétique.

Il subsiste donc le besoin de disposer de suspensions aqueuses stables contenant des concentrations élevées de nanosphères de principe actif lipophile.

[0008] La demanderesse a donc cherché à formuler des principes actifs lipophiles, biologiquement actifs, sous forme de suspensions aqueuses stables de nanosphères ayant des dimensions inférieures au micron et à forte concentration en principe actif.

[0009] La demanderesse a découvert le fait surprenant qu'il était possible de stabiliser des suspensions aqueuses de nanosphères de principes actifs lipophiles sous forme amorphe en y ajoutant des particules colloïdales d'au moins un polymère hydrodispersible. L'ajout d'un polymère hydrodispersible, le plus souvent sous forme de particules colloïdales en suspension aqueuse, à une suspension aqueuse de nanosphères de principe actif permet en effet d'augmenter de manière significative la concentration critique au-delà de laquelle les nanosphères de principe actif en suspension présentent une tendance à la cristallisation non contrôlée.

[0010] La présente invention a par conséquent pour objet une suspension colloïdale stable constituée essentiellement :

- d'une phase aqueuse continue,
- de nanosphères de principe actif lipophile ayant une taille moyenne de particules allant de 0,01 à 1 µm (soit 10 nm à 1 µm),
- d'au moins un agent tensioactif, et
- de particules colloïdales ayant une taille moyenne allant de 10 à 500 nm, d'au moins un polymère hydrodispersible.

Le polymère hydrodispersible est de préférence présent en une quantité suffisante pour stabiliser les nanosphères contre la recristallisation du principe actif.

[0011] L'invention a également pour objet une composition à application topique contenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, une telle suspension colloïdale stable.

On entend ici par "application topique" une application externe sur les matières kératiniques, que sont notamment la peau, le cuir chevelu, les cils, les sourcils, les ongles et les muqueuses. La composition peut être en particulier une composition cosmétique ou dermatologique.

On entend par "milieu physiologiquement acceptable" un milieu compatible avec les tissus cutanés et susceptible

d'être appliqué sur tout le corps humain, et notamment sur la peau, le cuir chevelu, les cils, les sourcils, les ongles et les muqueuses.

[0012] L'invention a en outre pour objet l'utilisation de polymères hydrodispensibles sous forme de particules colloïdales ayant une taille moyenne allant de 10 à 500 nm pour stabiliser des suspensions aqueuses de nanosphères de principe actif lipophile, ayant une taille moyenne de particules allant de 0,01 à 1 µm, contre la recristallisation du principe actif.

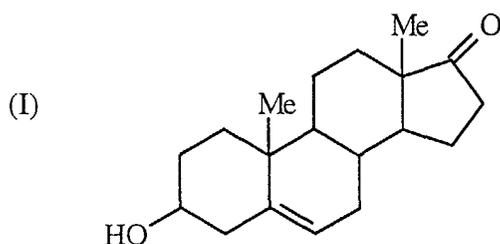
[0013] Les principes actifs lipophiles utilisés dans les suspensions aqueuses de la présente invention ont une solubilité dans l'eau à température ambiante (25°C) inférieure à 0,01 %, et une solubilité inférieure à 7,5 % dans les alcools de Guerbet tels que l'octyldodécanol, et dans les glycols, comme par exemple la glycérine, les polyéthylène-glycols ou l'isoprène-glycol.

Ils sont par ailleurs solides à température ambiante et présentent de préférence une température de fusion supérieure à 100 °C.

[0014] On peut citer à titre d'exemples de principes actifs lipophiles mis sous forme de nanosphères en suspensions aqueuses selon la présente invention ceux appartenant aux familles suivantes :

(1) Les stérols d'origine végétale ou animale tels que le cholestérol, l'ergostérol, le campestérol, le stigmasterol, le brassicastérol et le sitostérol, les dérivés partiellement hydrogénés de ces stérols (= stanols), ainsi que leurs esters.

(2) la déhydroépiandrostérone (DHEA) et ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques; la déhydroépiandrostérone est un stéroïde naturel, produit essentiellement par les glandes corticosurrénales, correspondant à la formule



Elle est connue pour ses propriétés anti-âge liées à sa capacité de promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07 196 467) et à lutter contre l'ostéoporose (US 5 824 671), ou encore dans le traitement des peaux sèches, en raison de son aptitude à augmenter la production endogène et la sécrétion de sébum et à renforcer l'effet barrière de la peau (US 4 496 556). Il a en outre été proposé d'utiliser le sulfate de DHEA contre l'alopecie (JP-60 142 908) et pour traiter différents signes du vieillissement tels que les rides, la perte d'éclat de la peau et le relâchement cutané (EP-0 723 775).

La DHEA utilisable selon l'invention est par exemple disponible auprès des sociétés SIGMA et AKZO NOBEL.

Par précurseur de la DHEA, on entend ses précurseurs biologiques immédiats ainsi que ses précurseurs chimiques. Des exemples de précurseurs biologiques sont le cholestérol, la prégnénolone, la 17 α -hydroxyprégnénolone, le 5-androsténiol, le sulfate de 17 α -hydroxyprégnénolone et le sulfate de 5-androsténiol. Des exemples de précurseurs chimiques sont les sapogénines telles que la diosgénine (spirost-5-èn-3-beta-ol), l'hé-cogénine, la smilagénine et la sarsapogénine, ainsi que des extraits naturels en contenant, en particulier le fénu-grec et les extraits de Dioscorées telles que la racine d'igname sauvage ou *Wild Yam*.

Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés métaboliques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés métaboliques, on peut citer notamment la 7 α -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, le 5-androstène-3 β -17 β -diol (ou adiol), le sulfate de 5-androstène-3 β -17 β -diol et la 4-androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme dérivés chimiques, on peut citer notamment les sels, en particulier les sels hydrosolubles tels que le sulfate de DHEA, les esters tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et de DHEA décrits dans US 5,736,537 ou les autres esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate et l'énanthate de DHEA ;

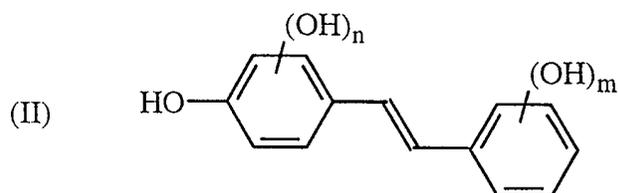
(3) les acides triterpène pentacycliques tels que l'acide ursolique et l'acide oléanolique. Ils sont présents dans les plantes telles que le romarin. Ils sont fréquemment utilisés dans les compositions pharmaceutiques pour leurs nombreuses propriétés thérapeutiques, et notamment pour leurs propriétés anti-inflammatoires, hépatoprotectri-

ces, diurétiques, analgésiques, antimicrobiennes, inhibitrices de certaines activités enzymatiques et anti-tumorales. Dans le domaine cosmétique l'acide ursolique est décrit par exemple comme constituant d'une composition anti-transpirante (FR A 2 541 895) et comme inhibiteur de l'activité de la tyrosinase, enzyme clé de la synthèse mélanique (JP-58/57307).

5

(4) les hydroxystilbènes, qui sont des composés répondant à la formule générale :

10



15

dans laquelle n est un nombre entier compris entre 1 et 4 inclusivement et m est un nombre entier compris entre 1 et 5 inclusivement. Cette formule englobe les composés *cis* et *trans*. Selon la présente invention, le terme hydroxystilbène recouvre également les dérivés hydroxyalkylés des composés de formule (II).

20

Les hydroxystilbènes sont des composés que l'on retrouve à l'état naturel dans les végétaux de la classe des spermatophytes et en particulier dans la vigne. Dans le domaine cosmétique, les hydroxystilbènes sont utilisés, entre autres, comme agents dépigmentants (JP-87-192040) ou agents anti-âge (FR-2 777 186).

Parmi les hydroxystilbènes, on peut citer les mono-, di-, tri-, tétra-, penta-hexa-, hepta-, octo- et nonahydroxystilbènes, ou encore leurs dérivés hydroxyalkylés.

25

Selon l'invention, les hydroxystilbènes peuvent être utilisés seuls ou en mélanges de toute nature et peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

Les hydroxystilbènes utilisables selon l'invention sont choisis parmi :

30

- le 4'-hydroxystilbène,
- le 2',4'-dihydroxystilbène,
- le 3',4'-dihydroxystilbène,
- le 4,4'-dihydroxystilbène,
- le 2',4',4'-trihydroxystilbène,
- le 3',4',4'-trihydroxystilbène,
- le 2,4,4'-trihydroxystilbène,
- le 3,4,4'-trihydroxystilbène,
- le 3,5,4'-trihydroxystilbène,
- le 2',3,4'-trihydroxystilbène,
- le 2,3',4'-trihydroxystilbène,
- le 2',2,4'-trihydroxystilbène,
- le 2,4,4',5'-tétrahydroxystilbène,
- le 2',3,4',5'-tétrahydroxystilbène,
- le 2,2',4,4'-tétrahydroxystilbène,
- le 3,3',4',5'-tétrahydroxystilbène,
- le 2,3',4,4'-tétrahydroxystilbène,
- le 3,3',4,4'-tétrahydroxystilbène,
- le 3,3',4',5,5'-pentahydroxystilbène,
- le 2,2',4,4',6-pentahydroxystilbène,
- le 2,3',4,4',6-pentahydroxystilbène,
- le 2,2',4,4',6,6'-hexahydroxystilbène.

35

40

45

50

Parmi ces composés, le resvératrol (3,5,4'-trihydroxystilbène) est particulièrement préféré parce qu'il est naturellement présent dans la peau des grains de raisin et dans le vin. A cet égard, on peut consulter la revue de Soleas et collaborateurs, (Clinical Biochemistry, vol. 30, n° 2, pages 91 - 113, 1997) qui résume parfaitement l'état des connaissances concernant ce composé et les hydroxystilbènes.

55

(5) les isoflavonoïdes, sous-classe des flavonoïdes, qui sont formés d'un squelette 3-phénylchromane plus ou

moins oxydé et pouvant porter différents substituants. Le terme isoflavonoïde regroupe plusieurs classes de composés parmi lesquels on peut citer les isoflavones, les isoflavanones, les roténoïdes, les ptérocarpans, les isoflavanes, les isoflavane-3-ènes, les 3-arylcoumarines, les 3-aryl-4-hydroxycoumarines, les coumestanes, les coumaronochromones, ou encore les 2-arylbenzofuranes. Une revue complète des isoflavonoïdes, de leurs sources et des méthodes d'analyse a été publiée dans « The Flavonoids », Harbone éditeur (1988), chapitre 5 intitulé « Isoflavonoids » par P.M. Dewick, pages 125 - 157.

Les isoflavonoïdes utilisés selon l'invention ont une solubilité dans l'eau à température ambiante (25°C) inférieure à 0,01 % et peuvent être d'origine naturelle, c'est-à-dire extraits d'un élément d'origine naturelle, le plus souvent une plante, ou avoir été obtenus par synthèse chimique. On préfère les isoflavonoïdes d'origine naturelle.

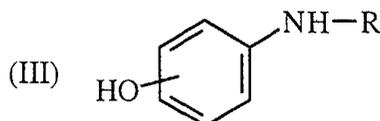
On peut citer à titre d'exemples d'isoflavonoïdes d'origine naturelle la génistine.

Une sous-classe préférée des isoflavonoïdes est celle des isoflavones englobant aussi bien les formes aglycones (daïdzéine, génistéine, glycitéine que les formes glycosylées (daïdzine, génistine, glycitine).

Des procédés de préparation d'isoflavones sont notamment décrits dans les brevets et demandes de brevet WO 95/10530, WO 95/10512, US 5 679 806, US 5 554 519, EP 812 837 et WO 97/26269.

Les isoflavones sont connues en particulier en tant qu'agent anti-oxydants, pour leur propriétés anti-radicales et dépigmentantes, ainsi que pour leur capacité à inhiber l'activité des glandes sébacées (DE-44 32 947). Elles ont également été décrites en tant qu'agents capables de prévenir les signes de vieillissement de la peau (JP1-96106).

(6) les dérivés d'aminophénol de formule



dans laquelle R est un radical correspondant à l'une des formules (i), (ii) ou (iii) suivantes



où

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

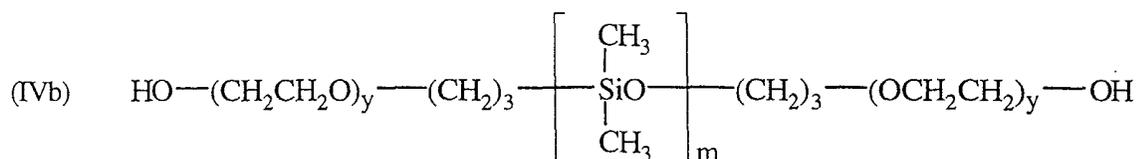
R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires, cycliques ou ramifiés, en C_{12} à C_{30} , éventuellement hydroxylés, et

R_3 représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle en C_{12} à C_{30} , saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, y compris polycycliques condensés, et éventuellement hydroxylés.

[0015] On peut citer à titre d'exemples de principes actifs préférés selon la présente invention la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA, la 7 α -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, la prednisolone, la prednisone, la progesterone, la prégnénolone, la testostérone, la diosgénine, l'hécogénine, l'acide ursolique, l'acide oléanolique, le resvératrol (= 3,5,4'-trihydroxystilbène) et le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, les isoflavonoïdes dont la solubilité dans l'eau à température ambiante (25 °C) est inférieure à 0,01 %.

[0016] Les suspensions colloïdales de la présente invention contiennent, en plus de la phase aqueuse et des nanosphères de principe actif lipophile un ou plusieurs agents tensioactifs choisis parmi les agents tensioactifs non ioniques, anioniques, cationiques ou zwitterioniques, ou des mélanges de ceux-ci. Ces agents tensioactifs sont introduits pendant le procédé de préparation des suspensions aqueuses de nanosphères. Le ou les agents tensioactifs, selon leur caractère hydrophile ou lipophile, sont alors dissous dans la phase aqueuse et/ou organique. Dans la suspension aqueuse de nanosphères finale, les agents tensioactifs peuvent se retrouver dissous dans la phase continue aqueuse,

dans laquelle m est un nombre entier allant de 20 à 105, n est un nombre entier allant de 2 à 10 et y est un nombre entier allant de 10 à 20, ou les composés de formule (IVb)



dans laquelle m et y sont des nombres entiers allant de 10 à 20.

[0020] On peut utiliser notamment comme agents tensioactifs siliconés ceux commercialisés par la société DOW CORNING sous les dénominations DC 5329 (composé de formule (IVa) où m = 22, n = 2, y = 12), DC 7439-146 (composé de formule (IVa) où m = 103, n = 10, y = 12), DC 2-5695 (composé de formule (IVa) où m = 27, n = 3, y = 12) et Q4-3667 (composé de formule (IVb) où m = 15 et y = 13).

(f) les copolymères diséquencés d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ;

(g) les copolymères diséquencés de styrène et d'oxyde d'éthylène tels que par exemple les produits commercialisés par la société GOLDSCHMIDT sous les dénominations SE0418 (PS400/OE1800), SE0720 (PS700/OE2000), SE1010 (PS1000/OE1000), SE1030 (PS1000/OE3000), ou encore les dérivés sulfatés anioniques de ces copolymères tels que le SE1030A commercialisé par la société Goldschmidt ;

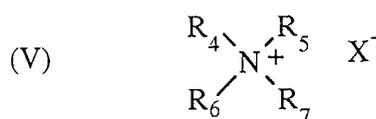
(h) les esters d'acides gras et de sucres et les éthers d'alcools gras et de sucres et notamment les esters d'acides gras en C₈₋₂₂ et de saccharose, de maltose, de glucose ou de fructose, ou les esters d'acides gras en C₁₄₋₂₂ et de méthylglucose ;

(i) les alcényl(C₁₂₋₃₀)succinates choisis parmi les alcénylsuccinates polyalcoylés, les alcénylsuccinates de glycose polyalcoylés et les alcénylsuccinates de méthylglucose polyalcoylés, comme par exemple l'hexadécénylsuccinate de PEG (18 ou 45 OE) et le dihexadécénylsuccinate PEG (18 OE) ;

(j) les acétylènediols polyéthoxylés tels que le 2,4,7,9-tétraméthyl-5-décyne-4,7-diol éthoxylé (1,3 OE) commercialisé par la société Air Product Chemical sous la dénomination Surfino[®] 402 ;

(k) les alkyl(C₁₂₋₃₀)éthersulfates de sodium tels que le lauryléthersulfate de sodium (en moyenne 2,2 OE), et les alkyl(C₁₂₋₃₀)sulfates de sodium tels que le laurylsulfate de sodium, le tridécylsulfate de sodium et le cétylstéarylsulfate (50/50) de sodium ;

(l) les sels d'ammonium quaternaire ayant des propriétés tensioactives correspondant à la formule suivante :



dans laquelle les radicaux R₄, R₅, R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié ou un groupe aromatique tel qu'un noyau aryle ou alkylaryle, comportant de 1 à 30 atomes de carbone ; les groupes aliphatiques peuvent comporter des hétéroatomes tels qu'un atome d'oxygène, d'azote, de soufre ou d'halogène, et sont choisis par exemple parmi les radicaux alkyle, alcoxy, polyoxy(alkylène en C₂₋₆), alkylamide, (alkyle en C₁₂₋₂₂)-amido-(alkyle en C₂₋₆), (alkyle en C₁₂₋₂₂)-acétate

ou hydroxyalkyle, comportant de 1 à environ 30 atomes de carbone ;

X représente un anion choisi parmi les ions halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkyl(C₂₋₆)-sulfates, alkyl(C₂₋₆)- ou alkyl(C₂₋₆)-arylsulfonates.

[0021] Les principes actifs lipophiles peuvent être mis sous forme de suspensions aqueuses de nanosphères ayant une taille moyenne allant de 0,01 à 1 µm notamment selon deux procédés connus.

[0022] Le premier procédé, appelé "nanoprécipitation par basculement de solvant" (en anglais *solvent nanoprecipitation*) est décrit par exemple dans la demande de brevet EP-A-0 274 961.

[0023] Appliqué à la préparation des suspensions aqueuses de nanosphères de la présente invention, ce procédé de nanoprécipitation par basculement de solvant consiste

- à dissoudre le principe actif lipophile en une concentration allant de 0,1 à 30 % en poids dans un solvant organique plus volatil que l'eau et miscible avec celle-ci,
- à introduire, sous agitation modérée, la solution organique du principe actif dans une phase aqueuse, l'une au moins de ces deux phases contenant au moins un agent tensioactif dissous en une concentration supérieure ou égale à sa concentration micellaire critique, puis
- à évaporer le solvant organique plus volatil que l'eau, ainsi qu'éventuellement une partie de l'eau.

[0024] Dans ce procédé, grâce à la présence d'au moins un agent tensioactif, les nanosphères se forment spontanément par précipitation du principe actif lors du mélange de la solution organique du principe actif et de la phase aqueuse. Le volume de phase aqueuse doit être suffisant pour l'obtention d'une précipitation satisfaisante du principe actif lipophile. Dans la pratique il n'est jamais inférieur à celui de la solution organique.

Le rapport en poids phase aqueuse/phase organique est au moins égal à 1 et va de préférence de 1 à 20.

[0025] La taille des nanosphères dépend notamment de la nature du solvant, de la concentration du principe actif dans celui-ci, du rapport phase organique/phase aqueuse, ainsi que de la nature et de la quantité de l'agent tensio-actif.

On peut citer comme solvants plus volatils que l'eau et miscibles avec celle-ci les cétones telles que l'acétone, les alcools en C₁₋₆ tels que le méthanol ou l'isopropanol, le tétrahydrofurane, ainsi que des mélanges de ces solvants.

[0026] Le deuxième type de procédé de préparation des suspensions aqueuses de nanosphères de la présente invention se distingue du premier procédé décrit ci-dessus principalement par la non-miscibilité de la phase organique avec la phase aqueuse. Le mélange de la solution organique du principe actif lipophile et de la phase aqueuse donnera donc lieu à une émulsion huile-dans-eau.

[0027] Ce procédé dit par émulsification consiste en particulier

- à dissoudre le principe actif lipophile en une concentration allant de 0,1 à 30 % en poids dans un solvant organique plus volatil que l'eau et non miscible avec celle-ci,
- à émulsifier la solution organique du principe actif avec une phase aqueuse, l'une au moins de ces deux phases contenant au moins un agent tensio-actif en une concentration supérieure ou égale à sa concentration micellaire critique, puis
- à évaporer rapidement le solvant organique plus volatil que l'eau, et éventuellement une partie de l'eau.

[0028] Les solvants organiques plus volatils que l'eau et non miscibles avec celle-ci sont choisis par exemple parmi les hydrocarbures halogénés comme le dichlorométhane, ou les hydrocarbures cycliques tels que le cyclohexane et le toluène.

Le rapport pondéral phase aqueuse/phase organique lors de l'étape d'émulsification est compris entre 1,5 et 99.

Contrairement à ce qui se passe pour le premier type de procédé, les nanosphères ne se forment pas spontanément mais il est généralement nécessaire d'affiner la préémulsion obtenue en la faisant passer une ou plusieurs fois dans un homogénéisateur haute pression (10 à 120 MPa) ou en l'exposant à des ultrasons. La taille des nanosphères obtenues dépendra directement de l'efficacité de cette étape d'émulsification poussée.

[0029] Les suspensions aqueuses de nanosphères obtenues selon l'un des deux types de procédés décrits ci-dessus peuvent être concentrées par élimination d'une certaine quantité de la phase aqueuse. Cette élimination peut se faire par exemple par évaporation sous vide ou par ultrafiltration.

[0030] On recherchera généralement des concentrations importantes en principe actif pour lesquelles la stabilité des nanosphères en suspension reste satisfaisante, autrement dit on ajustera de préférence la teneur en principe actif des suspensions aqueuses de nanosphères à une valeur allant de 0,2 à 50 % en poids, de préférence de 1 à 20 % en poids en poids, par rapport au poids total de la suspension aqueuse de nanosphères.

[0031] La faible taille moyenne des nanosphères est essentielle pour la bonne biodisponibilité des principes actifs lipophiles et l'on préfère en particulier des nanosphères ayant une taille moyenne allant de 50 à 500 nm.

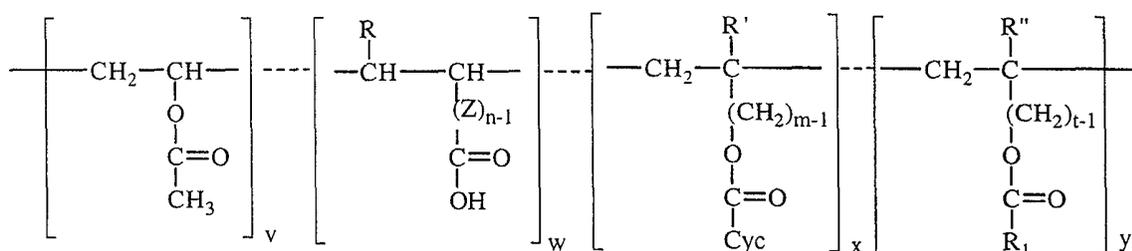
[0032] L'addition selon l'invention d'un ou de plusieurs polymères hydrodispersibles aux suspensions aqueuses de nanosphères se fait après la préparation de celles-ci, c'est-à-dire après évaporation de la phase organique volatile.

Lorsque les suspensions aqueuses de nanosphères sont concentrées par évaporation ou ultrafiltration d'une fraction de la phase aqueuse, l'addition des particules de polymère hydrodispersible précède de préférence l'étape de concentration. Le polymère hydrodispersible peut cependant également être ajouté après concentration de la suspension aqueuse.

[0033] Il ressort de ce qui précède que les suspensions aqueuses de la présente invention contiennent deux types de particules nanométriques, à savoir des nanosphères de principe actif lipophile et des nanoparticules de polymères hydrodispersibles. Cette structure est par conséquent différente de celle des nanosphères composites décrites dans l'art antérieur où le principe actif se trouve incorporé dans une matrice polymérique. De telles nanosphères composites sont décrites par exemple dans l'article de SEIJO *et al.*, *International Journal of Pharmaceutics*, 62 (1990), pages 1 - 7, et dans l'article de PAUL *et al.*, *International Journal of Pharmaceutics*, 159, (1997), pages 223 - 232.

tamment des polymères filmogènes utilisés couramment pour la préparation de compositions cosmétiques parmi lesquels on peut citer :

- (i) les copolymères acétate de vinyle/acide crotonique polyéthoxylés tels que celui commercialisé sous la dénomination ARISTOFLEX® A par la société HOECHST ;
- (ii) les copolymères acétate de vinyle/acide crotonique tels que celui commercialisé sous la dénomination LUVISET® CA66 par la société BASF ;
- (iii) les terpolymères acétate de vinyle/acide crotonique/néodécanoate de vinyle tels que celui commercialisé sous la dénomination RÉSINE 28-29-30, par la société NATIONAL STARCH ;
- (iv) les copolymères N-octylacrylamide/méthacrylate de méthyle/méthacrylate d'hydroxypropyle/acide acrylique/méthacrylate de tert-butylaminoéthyle tels que celui commercialisé sous la dénomination de AMPHOMER® par la société NATIONAL STARCH.
- (v) les copolymères alternés méthylvinyléther/anhydride maléique monoestérifiés par le butanol, tels que celui commercialisé sous la dénomination GANTREZ® ES 425 par la société GAF ;
- (vi) les terpolymères acide acrylique/acrylate d'éthyle/N-tert-butylacrylamide tels que celui commercialisé sous la dénomination ULTRAHOLD® 8 par la société BASF ;
- (vii) les polymères répondant à la formule générale suivante



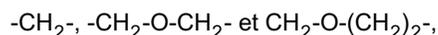
dans laquelle

R, R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

m, n et t valent 1 ou 2,

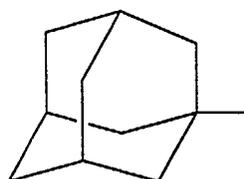
R₁ représente un radical alkyle en C₂₋₂₁, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé,

Z représente un radical divalent choisi parmi les résidus :

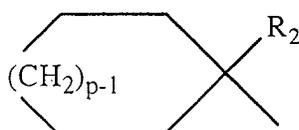


[0047] Cyc représente un radical choisi parmi :

(a) un radical de formule

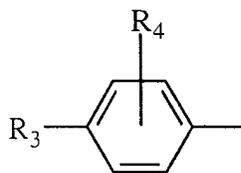


(b) un radical de formule

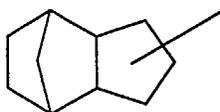


EP 1 228 746 A1

dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et p vaut 1 ou 2,
(c) un radical de formule



dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, éthyle, tert-butyle, éthoxy, butoxy ou dodécyloxy et R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_{1-4} ou un radical alcoxy en C_{1-4} , et
(d) un radical de formule



v est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 10 à 91 % en poids, de préférence de 36 à 84 % en poids du polymère total,

w est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 3 à 20 % en poids, de préférence de 6 à 12 % en poids du polymère total,

x est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 4 à 60 % en poids, de préférence de 6 à 40 % en poids du polymère total et

y est choisi de manière à ce que les motifs correspondants représentent de 0 à 40 % en poids, de préférence de 4 à 30 % en poids du polymère total la somme de $v + w + x + y$ étant égale à 100 %.

[0048] Parmi ces polymères, on peut citer notamment le copolymère acétate de vinyle/tert-butyl-4-benzoate de vinyle/acide crotonique (65/25/10) neutralisé à 50 - 60 % par la lysine et le copolymère acétate de vinyle/acide crotonique/tert-butyl-4-benzoate de vinyle (65/10/25) neutralisé à 60 % par la lysine.

[0049] La masse molaire moyenne en poids des polymères anioniques hydrodispersibles utilisés dans la présente invention pour la stabilisation de suspensions de nanosphères de principe lipophile va généralement de 1000 à 500 000, de préférence de 5000 à 500 000.

[0050] Comme indiqué ci-dessus, les polymères hydrodispersibles anioniques décrits ci-dessus doivent être insolubles dans l'eau. Or, la présence des charges anioniques confère aux polymères un caractère polaire et favorise leur dissolution dans l'eau. Il est par conséquent indispensable de limiter le taux de charge des polymères.

Ce taux de charge limite supérieur qu'il convient de ne pas dépasser pour que le polymère reste insoluble dépend

- de la nature chimique du polymère, c'est-à-dire du caractère hydrophobe des motifs le composant,
- de la masse molaire du polymère, un polymère de faible masse molaire étant généralement plus soluble dans l'eau qu'un polymère de forte masse, ou encore
- de la nature de l'agent de neutralisation des fonctions acides.

[0051] Il est possible de modifier ce taux de charge en jouant sur la teneur en comonomères introduisant des fonctions acide carboxylique ou acide sulfonique ou sur le taux de neutralisation des groupements acide faible (groupements acide carboxylique).

[0052] La neutralisation partielle (ou sous-neutralisation) des fonctions acide faible, peut se faire par addition d'un agent monobasique non volatil, tel qu'une base minérale comme la soude ou la potasse, ou un aminoalcool pris dans le groupe constitué par l'amino-2-méthyl-2-propanol-1 (AMP), la triéthanolamine (TEA), la triisopropanolamine (TIPA), la monoéthanolamine, la diéthanolamine, la tri[(hydroxy-2)propyl-1]-amine, l'amino-2-méthyl-2-propanediol-1,3 (AM-PD) et l'amino-2-hydroxyméthyl-2-propanediol-1,3.

[0053] On peut ainsi neutraliser d'environ 20 à 80 % des groupements ionisables pour stabiliser la dispersion aqueuse

du polymère sans solubiliser le polymère.

[0054] Dans la présente demande, on entend par "quantité suffisante pour stabiliser les nanosphères contre la recristallisation du principe actif" une quantité de polymère hydrodispersible permettant d'obtenir des suspensions aqueuses ne présentant aucun signe d'évolution visible au microscope (polarisation croisée, contraste de phase) à un grossissement adapté à la taille des particules, et en particulier aucun signe de recristallisation du principe actif après au moins 7 jours de conservation à une température comprise entre 4 °C et 45 °C.

[0055] La quantité de polymère hydrodispersible nécessaire pour obtenir une stabilisation satisfaisante des suspensions aqueuses de nanosphères de principe actif lipophile dépend de nombreux paramètres tels que le taux de charge et la nature chimique du polymère hydrodispersible, la nature chimique et la concentration de principe actif ou encore la nature et la concentration de l'agent tensioactif utilisé.

[0056] La demanderesse a constaté qu'un rapport pondéral polymère hydrodispersible/principe actif lipophile allant de 1/100 à 1/1 donne généralement des résultats satisfaisants, c'est-à-dire des suspensions aqueuses ne présentant pas de signes de cristallisation après 7 jours et même après 2 mois et plus de conservation à une température comprise entre 4 et 45 °C.

[0057] Ce rapport pondéral polymère hydrodispersible/principe actif lipophile va plus préférentiellement de 1/50 à 1/2.

[0058] La présente invention a également pour objet des compositions à application topique contenant une suspension aqueuse de nanosphères de principe actif lipophile stabilisée par des polymères hydrodispersibles.

Ces compositions à application topique contiennent de 0,1 à 40 % en poids, et de préférence de 1 à 30 % en poids de suspension aqueuse de nanoparticules de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable.

Ces compositions peuvent se présenter par exemple sous forme de lotions, de gels, de suspensions, d'émulsions telles que E/H, H/E, d'émulsions multiples E/H/E, H/E/H, ou de nanoémulsions.

Elles peuvent contenir des additifs et adjuvants utilisés habituellement dans le domaine cosmétique tels que des agents antioxydants, des huiles essentielles, des agents hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des agents autobronzants, des agents anti-radicalaires, des filtres solaires, des parfums, des conservateurs, des colorants, des agents anti-mousse, des agents séquestrants, des agents d'ajustement du pH, des agents épaississants hydrophiles tels que les polysaccharides (gomme de xanthane), les Carbomers (polymères carboxyvinyles), l'acide polyacrylamidométhylpropanesulfonique partiellement neutralisé et hautement réticulé.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les éventuels composés complémentaires de manière à ce que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention, et notamment la stabilité des nanosphères, ne soient pas, ou pratiquement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

[0059] La composition selon l'invention peut être utilisée dans de nombreuses applications cosmétiques ou dermatologiques où la présence d'actifs lipophiles est utile, notamment pour le traitement, le soin et/ou le maquillage de la peau du visage et/ou du corps, des muqueuses (lèvres), du cuir chevelu et/ou des fibres kératiniques (cheveux ou cils).

[0060] Ainsi, la composition de l'invention peut être utilisée comme produit de soin et/ou d'hygiène ou comme produit solaire pour le visage, les mains ou le corps. Elle peut constituer aussi un produit pour le maquillage des fibres kératiniques, de la peau, des lèvres et/ou des ongles.

[0061] La composition selon l'invention peut également être utilisée comme produit capillaire rincé ou non-rincé, notamment pour le lavage, le soin, le conditionnement, le maintien de la coiffure ou la mise en forme des fibres kératiniques telles que les cheveux.

[0062] Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation cosmétique de la composition selon l'invention, pour le traitement, le soin et/ou le maquillage de la peau du visage et/ou du corps, des muqueuses (lèvres), du cuir chevelu et/ou des fibres kératiniques.

[0063] Un autre objet de l'invention est un procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques humaines comme la peau, y compris le cuir chevelu, les cheveux, les cils, les sourcils, les ongles ou les muqueuses notamment les lèvres, caractérisé par le fait que l'on applique sur les matières kératiniques, une composition cosmétique telle que définie ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de cette composition. Par exemple, application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits sur la peau, le cuir chevelu, et/ou les muqueuses. Le type de traitement est fonction du ou des actifs présents dans la composition.

[0064] La présente invention sera illustrée à l'aide des exemples suivants.

Exemple 1

Stabilité de suspensions aqueuses de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol

[0065] On prépare selon le procédé de nanoprécipitation par basculement de solvant décrit ci-dessus, une suspension aqueuse de nanoparticules de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol stabilisée par un polymère hydrodispersible ainsi qu'une suspension comparative exempte de polymère hydrodispersible.

[0066] Ces suspensions sont conservées pendant 2 mois à une température de 45 °C, période au bout de laquelle

EP 1 228 746 A1

on évalue le degré de cristallisation du principe actif par microscopie en polarisation et par microscopie en contraste de phase. La composition des suspensions et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

	Suspension A (selon l'invention)	Suspension comparative	
5			
	N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol	3 % en poids	3% en poids
	lécithine de soja	0,5 % en poids	0,5 % en poids
10	suspension aqueuse de AQ@38S*) à 6 % en poids	20 % en poids	-
	eau distillée	q.s.p.100 % en poids	q.s.p.100 % en poids
15	résultat de l'examen microscopique	absence de cristallisation après 2 mois de conservation à 45 °C	cristallisation massive après 2 mois de conservation à 45 °C

*) copolyester d'acide isophtalique, d'acide sulfoisophtalique, de diméthylolcyclohexane et de diéthylèneglycol commercialisé par la société EAST-MAN CHEMICAL

20 **[0067]** Ces résultats montrent que l'addition, à une suspension aqueuse de nanoparticules de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, de seulement 1,2 % en poids d'un polymère hydrodispersible selon la présente invention permet de stabiliser parfaitement la suspension pendant au moins 2 mois.

Exemple 2

25 **[0068]** On prépare selon le procédé par émulsification décrit ci-dessus, une suspension aqueuse contenant 5 % en poids de nanoparticules de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, 3 % en poids de lécithine de soja et 1,2 % en poids de polymère hydrodispersible selon l'invention (AQ@38S). Après 2 mois de conservation de la suspension aqueuse à une température de 45 °C, l'examen par microscopie en polarisation croisée et par microscopie en contraste de phase, révèle l'absence de particules de principe actif cristallisées. Les nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol de la suspension ont une taille moyenne, mesurée par granulométrie laser (BI90 PLUS de BROOKHAVEN (méthode QLS)), de 131 nm, identique à celle mesurée pour la suspension avant conservation.

Exemple 3

35 **[0069]** On prépare selon le procédé par émulsification décrit ci-dessus, une suspension aqueuse contenant 9,3 % en poids de nanoparticules de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, 4,8 % en poids de lécithine de soja et 1,2 % en poids de polymère hydrodispersible selon l'invention (AQ@38S). Après 2 mois de conservation de la suspension aqueuse à une température de 45 °C, l'examen par microscopie en polarisation croisée et par microscopie en contraste de phase, révèle l'absence de particules de principe actif cristallisées. Les nanosphères de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol de la suspension ont une taille moyenne, mesurée par granulométrie laser (BI90 PLUS de BROOKHAVEN (méthode QLS)), de 112 nm, identique à celle mesurée pour la suspension avant conservation.

Exemple 4

45 **[0070]** On prépare selon le procédé de nanopréciipitation par basculement de solvant décrit ci-dessus une suspension aqueuse contenant 1,5 % en poids de nanoparticules d'acide ursolique ayant une taille moyenne, mesurée par granulométrie laser (BI90 PLUS de BROOKHAVEN (méthode QLS)), de 112 nm, 0,8 % de lécithine de soja et 0,8 % en poids de polymère hydrodispersible selon l'invention (AQ@38S). La suspension, conservée à une température de 45 °C est parfaitement stable pendant au moins 2 mois, alors que la même suspension exempte de polymère hydrodispersible est le siège d'une cristallisation massive en moins de 7 jours de conservation à 45 °C.

Revendications

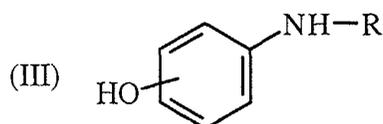
55 1. Suspension colloïdale stable constituée essentiellement :

- d'une phase aqueuse continue,
- de nanosphères de principe actif lipophile ayant une taille moyenne de particules allant de 0,01 à 1 µm,

- d'au moins un agent tensioactif, et
- de particules colloïdales ayant une taille moyenne comprise entre 10 et 500 nm, d'au moins un polymère hydrodispersible.

5 2. Suspension colloïdale stable selon la revendication 1, **caractérisée par le fait que** le principe actif lipophile est choisi parmi les stérols d'origine végétale et animale et les esters et/ou dérivés partiellement hydrogénés de ceux-ci, la déhydroépiandrostérone (DHEA) et ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques, les acides triterpène pentacycliques, les hydroxystilbènes, les isoflavonoïdes, et les dérivés d'aminophénol de formule

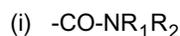
10



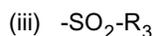
15

dans laquelle R est un radical correspondant à l'une des formules (i), (ii) ou (iii) suivantes

20



25



où

30

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires, cycliques ou ramifiés, en C_{12} à C_{30} , éventuellement hydroxylés,

35

R_3 représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle en C_{12} à C_{30} , saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, y compris polycycliques condensés, et éventuellement hydroxylés.

3. Suspension colloïdale stable selon la revendication 2, **caractérisée par le fait que** le principe actif est choisi parmi la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA, la 7α -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, la prednisolone, la prednisone, la progestérone, la prégénolone, la testostérone, la diosgénine, l'hécogénine, l'acide ursolique, l'acide oléanolique, le resvératrol (= 3,5,4'-trihydroxystilbène) et le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, les isoflavonoïdes dont la solubilité dans l'eau à température ambiante (25 °C) est inférieure à 0,01.

40

4. Suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par le fait que** le ou les agents tensioactifs sont choisis parmi les agents tensioactifs non ioniques, anioniques, cationiques, zwitterioniques et leurs mélanges.

45

5. Suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par le fait que** le ou les agents tensioactifs sont choisis parmi

50

(a) les phospholipides naturels ou de synthèse, hydrogénés ou non, enrichis ou non en phosphatidylcholine,

(b) les stérols polyéthoxylés,

(c) les agents tensio-actifs choisis parmi les esters gras de glycérol, les esters gras de sorbitane, les esters gras de sorbitane polyéthoxylés, les alcools gras polyéthoxylés et les acides gras polyéthoxylés, les chaînes grasses de ces molécules étant saturées, linéaires ou ramifiées ;

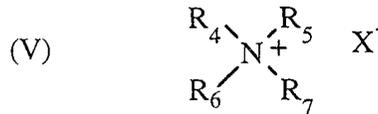
55

(d) le poly(alcool vinylique), la polyvinylpyrrolidone et leurs copolymères,

(e) les polysiloxanes polyéthoxylés, éventuellement polypropoxylés (dénomination CTFA : diméthicone copolyols),

(f) les copolymères diséquencés d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,

- (g) les copolymères diséquencés de styrène et d'oxyde d'éthylène et les dérivés sulfates anioniques de ceux-ci,
 (h) les esters d'acides gras et de sucres et les éthers d'alcools gras et de sucres et notamment les esters d'acides gras en C₈₋₂₂ et de saccharose, de maltose, de glucose ou de fructose, ou les esters d'acides gras en C₁₄₋₂₂ et de méthylglucose, et leurs mélanges ;
 (i) les alcénylsuccinates choisis parmi les alcénylsuccinates polyalcoylés, les alcénylsuccinates de glucose polyalcoylés et les alcénylsuccinates de méthylglucose polyalcoylés,
 (j) les acétylènediols polyéthoxylés,
 (k) les alkyl(C₁₂₋₃₀)éthersulfates de sodium et les alkyl(C₁₂₋₃₀)sulfates de sodium,
 (l) les sels d'ammonium quaternaire ayant des propriétés tensio-actives correspondant à la formule suivante :



dans laquelle les radicaux R₄, R₅, R₆ et R₇ représentent indépendamment chacun un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié ou un groupe aromatique tel qu'un noyau aryle ou alkylaryle, comportant de 1 à 30 atomes de carbone, et X est choisi parmi les anions halogénures, phosphates, acétates, lactates, alkyl(C₂₋₆)-sulfates, alkyl(C₂₋₆)- ou alkyl(C₂₋₆)-arylsulfonates.

6. Suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par le fait que** le ou les agents tensioactifs sont présents en une concentration allant de 0,02 à 25 % par rapport au poids total de la suspension.
7. Suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont des polymères synthétiques ou d'origine naturelle, portant des charges anioniques.
8. Suspension colloïdale stable selon la revendication 7, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles d'origine naturelle sont choisis parmi les dérivés anioniques de la cellulose tels que les esters et éthers anioniques de la cellulose, la résine shellac, la gomme de sandaraque et les dammars.
9. Suspension colloïdale stable selon la revendication 7, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles synthétiques sont choisis parmi les polyesters, poly(ester amide), polyuréthanes et copolymères vinyliques, portant des fonctions acide carboxylique et/ou acide sulfonique.
10. Suspension colloïdale stable selon la revendication 9, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont choisis parmi les polyesters aromatiques, cycloaliphatiques et/ou aliphatiques portant des fonctions acide sulfonique.
11. Suspension colloïdale stable selon la revendication 10, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont choisis parmi les copolyesters constitués de motifs dérivés d'acide isophtalique, d'acide sulfoisophtalique, de diéthylèneglycol et de 1,4-di(hydroxyméthyl)-cyclohexane.
12. Suspension colloïdale stable selon la revendication 10, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont choisis parmi les copolyesters constitués de motifs dérivés d'acide isophtalique, d'acide sulfoisophtalique, d'éthylèneglycol et d'acide téréphtalique.
13. Suspension colloïdale stable selon l'une des revendications 10 à 12, **caractérisée par le fait que** la fraction de motifs dérivés d'acide sulfoisophtalique dans le polymère va de 2 à 20 % en poids.
14. Suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par le fait que** la taille moyenne des particules colloïdales de polymère hydrodispersible va de 20 à 400 nm.
15. Suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisée par le fait**

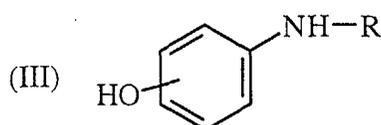
que le rapport en poids polymère hydrodispersible/nanosphères de principe actif lipophile va de 1/100 à 1/1 et de préférence de 1/50 à 1/2.

16. Composition à application topique contenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, une suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications précédentes.

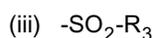
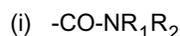
17. Composition à application topique selon la revendication 16, **caractérisée par le fait qu'elle** contient de 0,1 à 40 % en poids, de préférence de 1 à 30 % en poids de suspension colloïdale stable selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

18. Utilisation de polymères hydrodispersibles sous forme de particules colloïdales ayant une taille moyenne allant de 10 à 500 nm pour stabiliser des suspensions aqueuses de nanosphères de principe actif lipophile, ayant une taille moyenne de particules allant de 0,01 à 1 µm, contre la recristallisation du principe actif.

19. Utilisation selon la revendication 18, **caractérisée par le fait que** le principe actif lipophile est choisi parmi les stérols d'origine végétale et animale et les esters et/ou dérivés partiellement hydrogénés de ceux-ci, la déhydro-épiandrostérone (DHEA) et ses précurseurs et dérivés chimiques et biologiques, les acides triterpène pentacycliques, les hydroxystilbènes, les isoflavonoïdes, et les dérivés d'aminophénol de formule



dans laquelle R est un radical correspondant à l'une des formules (i), (ii) ou (iii) suivantes



où

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_{1-6} , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi les radicaux alkyle, saturés ou insaturés, linéaires, cycliques ou ramifiés, en C_{12} à C_{30} , éventuellement hydroxylés,

R_3 représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle en C_{12} à C_{30} , saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, y compris polycycliques condensés, et éventuellement hydroxylés.

20. Utilisation selon la revendication 19, **caractérisée par le fait que** le principe actif est choisi parmi la déhydro-épiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA, la 7 α -hydroxy-DHEA, la 7-céto-DHEA, la prednisolone, la prednisone, la progestérone, la prégnénone, la testostérone, la diosgénine, l'hécogénine, l'acide ursolique, l'acide oléanolique, le resvératrol (= 3,5,4'-trihydroxystilbène) et le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-aminophénol, les isoflavonoïdes dont la solubilité dans l'eau à température ambiante (25 °C) est inférieure à 0,01.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 20, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont des polymères synthétiques ou d'origine naturelle, portant des charges anioniques.

22. Utilisation selon la revendication 21, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles d'origine naturelle sont choisis parmi les dérivés anioniques de la cellulose tels que les esters et éthers anioniques de la

cellulose, la résine shellac, la gomme de sandaraque et les dammars.

- 5
23. Utilisation selon la revendication 21, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles synthétiques sont choisis parmi les polyesters, poly(ester amide), polyuréthanes et copolymères vinyliques, portant des fonctions acide carboxylique et/ou acide sulfonique.
- 10
24. Utilisation selon la revendication 23, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont choisis parmi les polyesters aromatiques, cycloaliphatiques et/ou aliphatiques portant des fonctions acide sulfonique.
- 15
25. Utilisation selon la revendication 24, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont choisis parmi les copolyesters constitués de motifs dérivés d'acide isophtalique, d'acide sulfoisophtalique, de diéthylène-glycol et de 1,4-di(hydroxyméthyl)-cyclohexane.
- 20
26. Utilisation selon la revendication 25, **caractérisée par le fait que** les polymères hydrodispersibles sont choisis parmi les copolyesters constitués de motifs dérivés d'acide isophtalique, d'acide sulfoisophtalique, d'éthylène-glycol et d'acide téréphtalique.
- 25
27. Utilisation selon l'une des revendications 24 à 26, **caractérisée par le fait que** la fraction de motifs dérivés d'acide sulfoisophtalique dans le polymère va de 2 à 20 % en poids.
- 30
28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 27, **caractérisée par le fait que** la taille moyenne des particules colloïdales de polymère hydrodispersible va de 20 à 400 nm.
- 35
29. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 28, **caractérisée par le fait que** le rapport en poids polymère hydrodispersible/nanosphères de principe actif lipophile va de 1/100 à 1/1 et de préférence de 1/50 à 1/2.
- 40
30. Utilisation cosmétique de la composition selon l'une des revendications 16 et 17, pour le traitement, le soin et/ou le maquillage de la peau du visage et/ou du corps, des muqueuses, du cuir chevelu et/ou des fibres kératiniques.
- 45
31. Procédé de traitement cosmétique des matières kératiniques humaines comme la peau, y compris le cuir chevelu, les cheveux, les cils, les sourcils, les ongles ou les muqueuses, notamment les lèvres, **caractérisé par le fait qu'on applique** sur les matières kératiniques une composition selon l'une des revendications 16 et 17.
- 50
- 55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 02 29 0213

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.7)
A	FR 2 767 823 A (OREAL) 5 mars 1999 (1999-03-05) ----		A61K7/00 B01J13/00
A	FR 2 772 607 A (OREAL) 25 juin 1999 (1999-06-25) ----		
A	WO 97 21428 A (VESIFACT AG ; WEDER HANS G (CH); WEDER MARC ANTOINE (CH)) 19 juin 1997 (1997-06-19) ----		
A	EP 0 845 255 A (OREAL) 3 juin 1998 (1998-06-03) ----		
A	DE 198 42 786 A (BEIERSDORF AG) 23 mars 2000 (2000-03-23) ----		
A	EP 0 987 008 A (BEIERSDORF AG) 22 mars 2000 (2000-03-22) ----		
A	US 5 314 684 A (WALLACE PAUL S ET AL) 24 mai 1994 (1994-05-24) ----		
A	EP 0 870 495 A (BEIERSDORF AG) 14 octobre 1998 (1998-10-14) ----		A61K B01J
A	US 5 858 410 A (BECKER ROBERT ET AL) 12 janvier 1999 (1999-01-12) -----		
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		28 mai 2002	Stienon, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03/82 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 02 29 0213

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-05-2002

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2767823	A	05-03-1999	FR 2767823 A1	05-03-1999
			BR 9806236 A	21-03-2000
			CN 1237155 T	01-12-1999
			EP 0966434 A1	29-12-1999
			WO 9910318 A1	04-03-1999
			JP 2000508351 T	04-07-2000
FR 2772607	A	25-06-1999	FR 2772607 A1	25-06-1999
			AU 1247499 A	12-07-1999
			EP 1001741 A1	24-05-2000
			WO 9932077 A1	01-07-1999
			JP 2000510490 T	15-08-2000
			US 6365135 B1	02-04-2002
WO 9721428	A	19-06-1997	AU 7689996 A	03-07-1997
			CA 2238263 A1	19-06-1997
			WO 9721428 A1	19-06-1997
			EP 0866689 A1	30-09-1998
EP 0845255	A	03-06-1998	FR 2756177 A1	29-05-1998
			BR 9706042 A	08-06-1999
			CA 2220534 A1	28-05-1998
			DE 69710994 D1	18-04-2002
			EP 0845255 A1	03-06-1998
			JP 10194921 A	28-07-1998
			US 6022559 A	08-02-2000
			DE 19842786	A
EP 0992233 A2	12-04-2000			
JP 2000095633 A	04-04-2000			
EP 0987008	A	22-03-2000	DE 19842744 A1	23-03-2000
			EP 0987008 A2	22-03-2000
			JP 2000095635 A	04-04-2000
US 5314684	A	24-05-1994	CA 2074293 A1	26-01-1993
EP 0870495	A	14-10-1998	DE 19714829 A1	15-10-1998
			EP 0870495 A2	14-10-1998
			JP 10287547 A	27-10-1998
US 5858410	A	12-01-1999	DE 4440337 A1	15-05-1996
			AU 714978 B2	13-01-2000
			AU 3982795 A	06-06-1996
			CA 2205046 A1	23-05-1996
			CN 1172428 A	04-02-1998

EPC FORM P/480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 02 29 0213

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

28-05-2002

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5858410 A	CZ	9701426 A3	15-10-1997
	DE	19581305 D2	05-11-1998
	EE	9700217 A	16-02-1998
	WO	9614830 A1	23-05-1996
	EP	0790821 A1	27-08-1997
	FI	971986 A	08-07-1997
	HU	77526 A2	28-05-1998
	JP	10508614 T	25-08-1998
	NO	972142 A	26-06-1997
	PL	320085 A1	15-09-1997
	SK	58497 A3	05-11-1997

EPC FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82